

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 9 月 19 日 (19.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/072525 A1

(3)

(51) 国際特許分類: C07C 51/377, 62/24, 67/327, 69/757

高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/02254

(74) 代理人: 北川 富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社 特許部 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 3 月 11 日 (11.03.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-71743 2001 年 3 月 14 日 (14.03.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中里 篤郎 (NAKAZATO, Atsuro) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 熊谷 利仁 (KUMAGAI, Toshihito) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 坂上 一成 (SAKAGAMI, Kazunari) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区

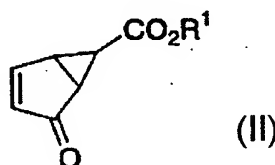
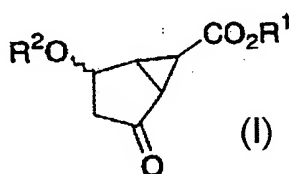
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING BICYCLOCARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ビシクロカルボン酸誘導体の製造方法



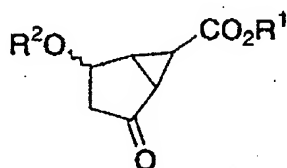
(57) Abstract: A process for producing a 2-oxobicyclo[3.1.0]hex-3-ene-6-carboxylic acid derivative represented by the formula (I) (wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>1-6</sub> alkyl substituted by C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>1-6</sub> alkyl substituted by optionally substituted phenyl, C<sub>1-6</sub> alkyl substituted by C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> hydroxyalkyl, C<sub>1-6</sub> alkyl substituted by C<sub>1-6</sub> alkylthio, C<sub>1-6</sub> mercaptoalkyl, or optionally substituted phenyl), characterized by reacting a 4-hydroxy-2-oxobicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid derivative represented by the formula (II) (wherein R<sup>1</sup> is the same as defined above; and R<sup>2</sup> represents hydrogen or a hydroxyl-protecting group) in the presence of an acid or base. Also provided is a process for producing a compound useful in the efficient synthesis of a 2-amino-3-fluorobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid derivative.

[続葉有]

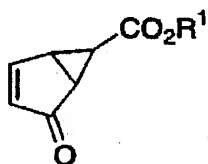


(57) 要約:

式



(式中、 $R^1$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ メルカプトアルキル基又は置換もしくは無置換のフェニル基を示し、 $R^2$ は水素原子又は水酸基の保護基を示す。)で表される4-ヒドロキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸誘導体を酸又は塩基の存在下反応させることを特徴とする式



(式中、 $R^1$ は前記と同義である。)で表される2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキス-3-エン-6-カルボン酸誘導体の製造方法。

2-アミノ-3-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体の効率的な合成に有用な化合物の製造法を提供する。

## 明 細 書

## ビスクロカルボン酸誘導体の製造方法

## 技術分野

本発明は、2-オキソビスクロ[3.1.0]ヘキス-3-エン-6-カルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。

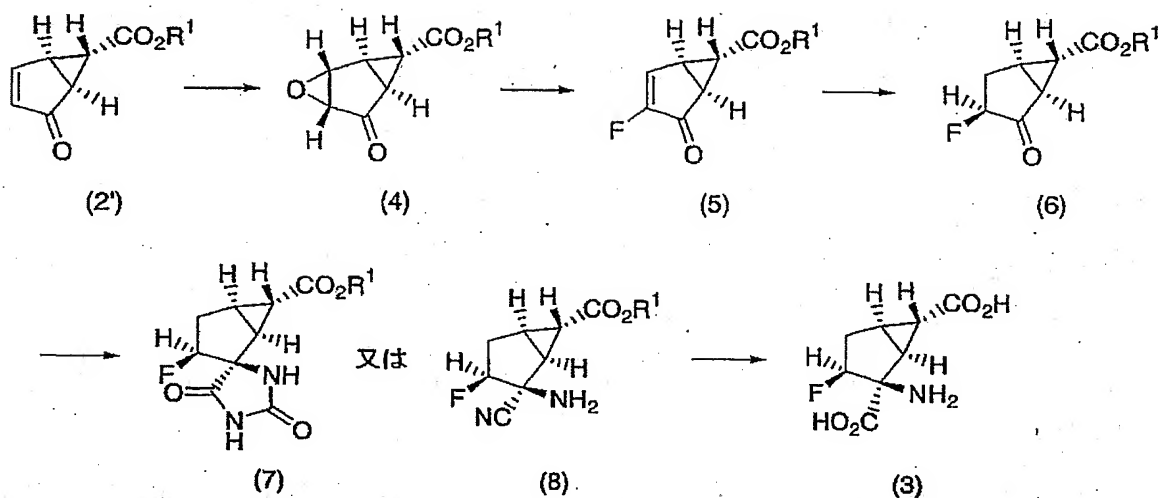
## 背景技術

グルタミン酸受容体の一種であるメタボトロピックグルタミン酸受容体は薬理的に3つのグループに分類されている。その中で、グループ2 (mGluR2/mGluR3) は、アデニルサイクラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸 (cAMP) のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する (Trends Pharmacol. Sci., 14 13(1993)) ことから、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する化合物は精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、例えば薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患に治療効果及び予防効果を有するとされている。

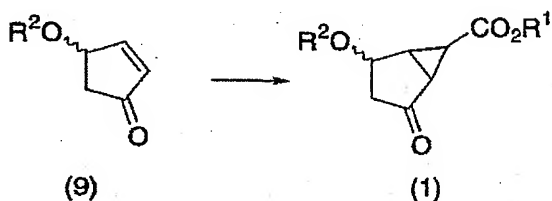
そして、国際出願特許WO 99 388 39では、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する化合物として2-アミノ-3-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸(3)が記述されており、更に、国際出願特許WO 00 374 10において、その製造法として下記反応式1 (式中、R<sup>1</sup>は本明細書中の定義と同義である。) に示すごとく、2-アミノ-3-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸(3)の製造法が提案されている。

また、化合物(1)及びその製造法は下記反応式2 (式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は本明細書中の定義と同義である。) に示すごとく、国際出願特許WO 00 582 58に記述されているが、化合物(1)から化合物(2) (化合物(2'))を包含する)を製造する方法に関する記述は無い。

## 反応式 1



## 反応式 2



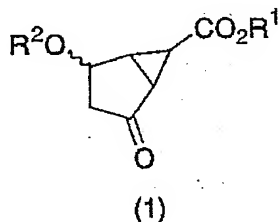
本発明の目的は、精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、更に、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患に治療効果及び予防効果を有するグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する2-アミノ-3-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の効率的な合成に有用な合成中間体2-オキソビスクロ[3.1.0]ヘキス-3-エン-6-カルボン酸誘導体(2)の製造方法を提供することにある。

## 発明の開示

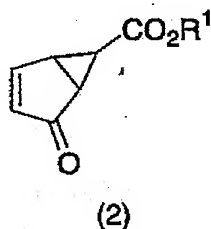
本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意検討した結果、2-アミノ-3-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の有用な合成中間体2-オキソビスクロ[3.1.0]ヘキス-3-エン-6-カルボン酸誘導体(2)を合

成する効率的な製造方法を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、式(1)



(式中、R¹は水素原子、C₁-₆アルキル基、C₃-₆シクロアルキル基、C₃-₆シクロアルキルC₁-₆アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基で置換されたC₁-₆アルキル基、C₁-₆アルコキシC₁-₆アルキル基、C₁-₆ヒドロキシアルキル基、C₁-₆アルキルチオC₁-₆アルキル基、C₁-₆メルカプトアルキル基又は置換もしくは無置換のフェニル基を示し、R²は水素原子又は水酸基の保護基を示す。)で表される4-ヒドロキシ-2-オキソビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸誘導体を酸又は塩基の存在下反応させることを特徴とする式(2)



(式中、R¹は前記と同義である。)で表される2-オキソビスクロ[3.1.0]ヘキス-3-エン-6-カルボン酸誘導体の製造方法である。

本発明において使用される用語が以下に定義される。本発明において、「C<sub>n</sub>-<sub>m</sub>」とは、その後に続く基がn~m個の炭素原子を有することを示す。

C₁-₆アルキル基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基などである。C₃-₆シクロアルキル基とは、例えばシクロプロピル基、シクロ

ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などである。C<sub>3-6</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基とは、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などである。置換もしくは無置換のフェニル基とは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルカノイル基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、メトキシ基等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選ばれる、任意の基をベンゼン環上に1～3個有するフェニル基を示す。置換もしくは無置換のフェニル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基とは1個又は2個のフェニル基で置換された直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばベンジル基、ジフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、4-メトキシベンジル基などである。C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシアルキル基を示し、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、プロポキシエチル基、イソプロポキシエチル基、ブトキシエチル基、イソブトキシエチル基、ペンチルオキシエチル基、イソペンチルオキシエチル基等である。C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基とは、例えば2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基などである。C<sub>1-6</sub>アルカノイル基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルカノイル基を示し、例えばホルミル基、アセチル基、ピバロイル基等を示す。C<sub>1-6</sub>アルキルチオC<sub>1-6</sub>アルキル基は、直鎖状又は分岐鎖状のアルキルチオアルキル基を示し、例えばメチルチオメチル基、2-メチルチオエチル基などである。C<sub>1-6</sub>メルカプトアルキル基とは、例えば2-メルカプトエチル基、3-メルカプトプロピル基、2,3-ジメルカプトプロピル基などである。

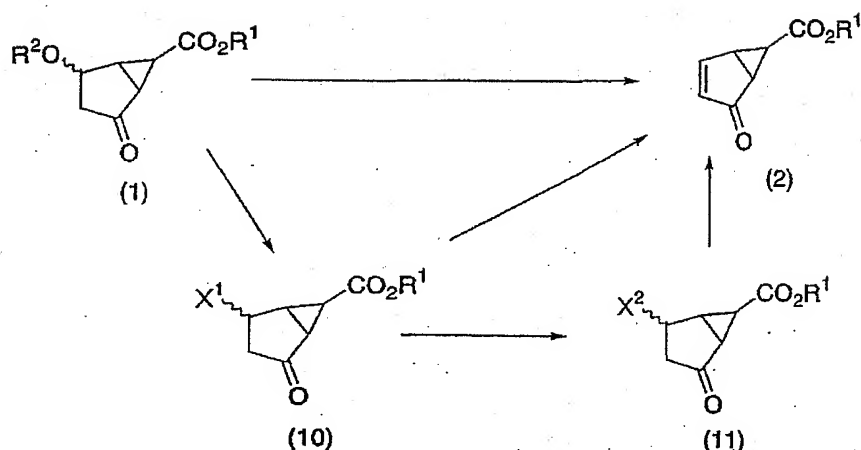
上記した各種の基は、その基上の少なくとも1つの水素原子が、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；ヒドロキシル基；チオール基；ホルミル基；カルボキシル基；シアノ基；カルバモイル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、t-ペンチル基等のアルキル基；フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントラニル基、ピロリル基、ピリジル基、チエニル基等のアリール基及び複素環基；メト

キシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；アセチル基、ベンゾイル基等のアシル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等のアルコキシ基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等のアルキルチオ基；等の非水素原子又は基によって置換されていてもよい。従って、例えば2, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 6-ジメチルシクロヘキサノール-1-イル基及び2, 4-ジメチルペンタン-3-イル基なども $R^1$ の範疇に含まれる。なお、これらの置換基中の炭素原子数は上記した $n$ 又は $m$ には含まれない。水酸基の保護体とは、一般的な水酸基の保護基にて保護された形態を示し、例えばトリメチルシリルオキシ基、*t*-ブチルジメチルシリルオキシ基等のシリルオキシ体、あるいはアセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基等のアシル化体等を示す。

式(1)で示される化合物においては4個の不斉炭素原子が存在し、また、式(2)で示される化合物においては3個の不斉炭素原子が存在する。従って、本発明の化合物は光学活性体、そのエナンチオマー、ラセミ体等のエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物として存在することができる。すなわち、本発明の化合物は式(1)及び(2)で表される化合物の光学活性体、そのエナンチオマー、ラセミ体等のエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物を全て含むものである。

本発明における式(2)の化合物は以下の反応によって製造することができる。

以下の反応式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同義であり、 $X^1$ は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホンオキシ基、メタンスルホンオキシ基、*p*-トルエンスルホンオキシ基等のスルホンオキシ基を示し、 $X^2$ は式 $R^3S(O)_n-$ 又は $R^3Se(O)_n-$ （式中、 $R^3$ はメチル基、エチル基及びフェニル基を示し、 $n$ は0～2の整数を示す。）で表される基を示す。また、反応に用いられる一般的なヒドロキシ基の保護及び脱保護については、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G.M. WUTS著に詳細に記載されており、この文献の開示は本明細書に組み込まれる。



$\text{R}^2$ が水素原子以外である化合物(1)のヒドロキシ基の保護基を通常の脱保護条件により脱保護後もしくは保護されたまま、酸又は塩基の存在下、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、又はこれらの混合溶媒中反応することにより化合物(2)に導くことができる。ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等のアミン類、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等の金属アルコラート類等を示し、酸とは、例えば塩化水素、臭化水素、硫酸等の無機酸類、例えばp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸等の有機酸類を示す。また $\text{R}^2$ が水素原子である化合物(1)を例えば塩化ホスホリル-ピリジン、塩化チオニル-ピリジン等の条件下脱水し、化合物(2)とすることができる。

また、 $\text{R}^2$ が水素原子である化合物(1)を例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン等のエ



ーテル類、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類、例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類等の塩基の存在下又は非存在下、例えば無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)、塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル等のスルホニル化試薬と反応するか、あるいは例えば塩化チオニル、塩化オギザリル、トリフェニルホスフィン-四臭化炭素、N-ブロモコハク酸イミド-トリフェニルホスフィン、ヨウ素-トリフェニルホスフィン等のハロゲン化試薬と反応して化合物(10)とした後、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等のアミン類、例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、例えばナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等の金属アルコラート類等にて反応し、化合物(2)に導くことができる。

更に、化合物(10)は、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、例えばベンゼンチオール、メタンチオール等のチオール類、例えばベンゼンセレノール等のセレノール類と反応して化合物(11)へと変換後、不活性溶媒中、塩基の存在下反応するか、又は、例えばm-クロロ過安息香酸、過酸化水素等の酸化剤にて酸化後、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下反応することにより化合物(2)を得ることができる。ここで、不活性溶媒とは、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メ

チルピロリドン等のアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、又はこれらの混合溶媒を示し、また塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等のアミン類、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類、例えば、ナトリウム メトキシド、ナトリウム エトキシド、カリウム *t*-ブトキシド等の金属アルコラート類等を示す。

ここで、化合物(2)がジアステレオマー混合物の場合は、例えば通常のシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーや再結晶法によって、各ジアステレオマーを分離することができる。また、化合物(2)がラセミ体等のエナンチオマー混合物の場合は、例えばセルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体などのキラル担体を用いたHPLC法にて(+)及び(-)の各光学活性体に光学分割することができる。また、R<sup>1</sup>を一般的なエステル部位の加水分解 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G.M. WUTS著に記載の方法) によって水素原子へと変換後、例えば(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)-フェニルグリシノール、(+)又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(-)-アラニノール、ブルシン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアビエチルアミン等の光学活性なアミン類との塩とするか、あるいは光学活性な一級あるいは二級アミンとのアミド誘導体に導いても(+)及び(-)の各光学活性体に光学分割することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の代表的な実施例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

##### 実施例 1

エチル (1SR, 5RS, 6SR)-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキス-3-エン-6-カルボキシレートの製造

エチル (1SR, 4RS, 5RS, 6SR)-4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-カルボキシレート及びエチル (1SR, 4SR, 5RS,

6SR)－4－t－ブチルジメチルシリルオキシ－2－オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン－6－カルボキシレートの混合物1.03gのクロロホルム10mL溶液に、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体0.13mLを室温にて加え、室温のまま15時間反応した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－氷中に注ぎ、クロロホルムにて3回、酢酸エチルにて2回抽出した。有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣0.72gとp－トルエンスルホン酸・1水和物66mgをベンゼン6mLにて希釈し、1.5時間加熱還流した。p－トルエンスルホン酸・1水和物66mgを加え、更に1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルにて分液した。水相を酢酸エチルにて2回抽出後、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Wakogel C-200; ヘキサン/酢酸エチル＝7：1）にて精製し、エチル（1SR, 5RS, 6SR）－2－オキソビシクロ[3.1.0]ヘキス－3－エン－6－カルボキシレート0.44gを得た。

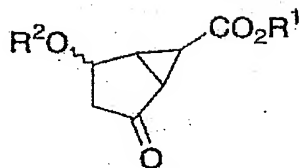
m. p. 77～78℃

#### 産業上の利用可能性

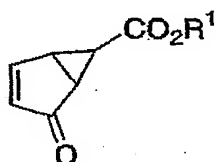
本発明によって、2－オキソビシクロ[3.1.0]ヘキス－3－エン－6－カルボン酸誘導体(2)（本化合物は、WO9938839に記載の精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、例えば薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患に治療効果及び予防効果を有するグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する2－アミノ－3－フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン－2,6－ジカルボン酸誘導体(3)の合成中間原料として有用である。）の効率的な製造法が提供され、WO9938839に記載の2－アミノ－3－フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン－2,6－ジカルボン酸誘導体(3)を効率的に製造することが可能となった。

## 請求の範囲

## 1. 式



(式中、 $R^1$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ メルカプトアルキル基又は置換もしくは無置換のフェニル基を示し、 $R^2$ は水素原子又は水酸基の保護基を示す。)で表される4-ヒドロキシー-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸誘導体を酸又は塩基の存在下反応させることを特徴とする式



(式中、 $R^1$ は前記と同義である。)で表される2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキス-3-エン-6-カルボン酸誘導体の製造方法。

2.  $R^1$ が水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である請求の範囲1記載の2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキス-3-エン-6-カルボン酸誘導体の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02254

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C51/377, 62/24, 67/327, 69/757

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C51/377, 62/24, 67/327, 69/757

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DOMINGUEZ, C. et al., "Asymmetric synthesis of (+)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2, 6-dicarboxylic acid" Tetrahedron: Asymmetry, 1997, Vol.8, No.4, pages 511 to 514; scheme 3	1,2
A	WO 00/29371 A1 (Eli Lilly And Co.), 25 May, 2000 (25.05.00), Pages 10 to 11 & EP 1000927 A2 & US 6143783 A	1,2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 May, 2002 (02.05.02)

Date of mailing of the international search report

21 May, 2002 (21.05.02)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>7</sup> C07C51/377, 62/24, 67/327, 69/757		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>7</sup> C07C51/377, 62/24, 67/327, 69/757		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	DOMINGUEZ, C. et al. "Asymmetric synthesis of (+)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid" Tetrahedron: Asymmetry, 1997, Vol.8, No.4, p.511-514 Scheme 3参照	1, 2
A	WO 00/29371 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2000.05.25 第10-11頁 &EP 1000927 A2 &US 6143783 A	1, 2
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	02.05.02	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 爾見 武志 電話番号 03-3581-1101 内線 3443